

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

No 559

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

NICOLAS CAMPESCO

Né le 19 juillet 1906, à BUCAREST (Roumanie)

Sur l'Évolution
de
l'Érythrémie vers l'Anémie

Président : M. A. CLERC, Professeur.

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V^e)

1935

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

NICOLAS CAMPESCO

Né le 19 juillet 1906, à BUCAREST (Roumanie)

Sur l'Évolution

de

l'Érythrémie vers l'Anémie

Président : M. A. CLERC, Professeur.

Librairie L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, PARIS (V°)

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.	{ CUNÉO.
	{ GOSSET.
	{ GRÉGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	MARION.
Clinique d'accouchements.	{ BRINDEAU.
	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique.	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
	{ HOVELACQUE.
	{ MULON.
Professeurs sans chaire.	{ OLIVIER.
	{ VERNE.
	{ MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD Henri..	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne.	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.
BOULIN.	Pathologie médicale.
BULLIARD.	Histologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.
CHEVALLIER. . . .	Pathologie médicale.
DOGNON.	Physique.
FEY.	Urologie.
GALLIARD.	Parasitologie.
GASTINEL.	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES.	Pathologie chirurgi- cale.
GAYET.	Physiologie.
GIROUD.	Histologie.
HAGUENAU.. . . .	Pathologie médicale.
HALPHEN.	Oto-rhino-laryngolo- gie.
HAZARD.	Pharmacologie.
HUGUENIN.	Anatomie patholo- gique.
JOANNON.	Hygiène.
LABBÉ Henri. . . .	Chimie biologique.
LACOMME.	Obstétrique.
LANTUEJOL.	Obstétrique.
LAROCHE Guy.. . .	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE.	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF.	Pathologie chirurgi- cale.
M ^{lle} J. LÉVY.	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. . . .	Neurologie et Psy- chiatrie.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET.. . .	Pathologie chirurgi- cale
MOUQUIN.	Pathologie médicale.
OBERLING.	Anatomie patholo- gique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgi- cale.
PIÉDELIÈVRE. . . .	Médecine légale.
PORTES.	Obstétrique.
RICHT.	Physiologie.
SANNIÉ.	Chimie biologique.
SÈNÈQUE.	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIÈRE.	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN.	Pathologie médicale.
VIGNES.	Obstétrique.
WILMOTH.	Pathologie chirurgi- cale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens.

MM.

ALGLAVE.	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET.	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT. . .	Physiologie.

MM.

LEROUX.	Anatomie patholo- gique.
NEVEU-LEMAIRE.. .	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.. . . .		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.. . . .	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR- VALLERY-RADOT.			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER.. . . .	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.
FREY.	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE.

A MA MÈRE.

A MON ONCLE.

A MES PARENTS.

A MES AMIS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur A. CLERC

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté,

Directeur de l'Hôpital de la Pitié,

Grand Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir accepter la présidence de notre
thèse.

A MON MAITRE,

Monsieur le Professeur agrégé CH. AUBERTIN,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A Monsieur le Docteur ROBERT LÉVY,

Ancien Chef de Clinique à la Faculté,

Médecin assistant à l'Hôpital de la Pitié.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

1928/1929 — Monsieur le Professeur VIDAL (in memoriam).

Monsieur le Professeur HARTMANN.

1929/1930 — Monsieur le Professeur RATHERY.

Monsieur le Docteur CHIFOLIAU.

Externat :

1930/1931 — Monsieur le Docteur TOUPET.

1931/1932 — Monsieur le Professeur agrégé Ch. AUBERTIN.

1932/1933 — Monsieur le Professeur LEGUEU.

Monsieur le Professeur MARION.

1934/1935 — Monsieur le Docteur Ph. PAGNIEZ.

Monsieur le Docteur Ch. FLANDIN.

A MES MAITRES

Monsieur le Docteur FEY,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,

Chirurgien des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur A. MOUCHET,

Prosecteur de la Faculté de Médecine de Paris,

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur MOUQUIN,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur PLICHET,

Docteur Assistant de l'Hôpital Saint-Antoine,

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

INTRODUCTION

L'objet de ce travail est de montrer la possibilité de l'évolution de l'érythrémie vers un syndrome anémique. Cette évolution est très rare et nous ne l'avons trouvée mentionnée dans aucun ouvrage classique. Nous n'avons pu réunir que six observations.

Ce sujet a été inspiré et fait sous la direction de notre maître, M. le D^r Ch. Aubertin, qui a bien voulu nous confier l'observation principale de cet ouvrage. Nous profitons de l'occasion qui nous est fournie de lui adresser l'expression de notre vive reconnaissance pour les conseils et l'accueil qu'il nous a toujours réservés.

CHAPITRE I

L'ÉVOLUTION DE L'ÉRYTHRÉMIE

A. — DÉFINITION ET CARACTÈRES PRINCIPAUX DE L'ÉRYTHRÉMIE

Par polyglobulie, on comprend un chiffre de globules rouges qui dépasse 5500000 pour 1 millimètre cube. Cette surproduction de globules rouges peut être :

Soit apparente, ce sont les fausses polyglobulies par concentration du sang, consécutives à une déshydratation marquée de l'organisme, comme celle des sueurs profuses, des vomissements incoercibles, etc. ;

Soit réelle, ce sont les vraies polyglobulies, dues à une néo-formation des globules rouges par la moelle osseuse. Ce groupe se divise à son tour suivant que la cause est connue ou non en :

1° Polyglobulies réactionnelles et compensatrices ou érythrocytoses, où la durée de la polyglobulie est subordonnée à sa cause, et où la polyglobulie est plus réduite ;

2° Polyglobulie essentielle, érythrémie ou maladie de Vaquez, qui seule nous intéresse dans son évolution.

L'érythrémie a été décrite pour la première fois par Vaquez en 1892. Son étude a été complétée par les travaux de Turk, d'Osler, de Parkes-Weber.

La maladie de Vaquez est schématiquement caractérisée par :

a) SON ÉTIOLOGIE qui est encore mystérieuse. Ni l'expérimentation ni la clinique n'ont pu la résoudre.

b) L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE montre la pléthore de tous les organes avec hyperactivité érythroblastique de la moelle osseuse.

c) L'EXAMEN CLINIQUE décèle un ensemble symptomatique. L'érythrémie de la peau et des muqueuses est, avec l'examen du sang, le signe principal.

Les globules rouges varient entre 7 et 10 000 000.

Les globules blancs sont très légèrement augmentés de 5 à 20 000 avec polynucléose bigarrée (Aubertin).

L'hémoglobine est augmentée, au-dessus de 100.

Le volume total du sang est augmenté, ainsi que sa viscosité.

La rate est augmentée de volume mais non d'une manière constante. Comme autres signes il y a :

Des crises douloureuses, segmentaires ou généralisées ; des troubles digestifs banaux ; l'absence de lésions cardiaques ou pulmonaires ; enfin, la tendance aux hémorragies et aux thromboses qui constituent des complications évolutives de l'érythrémie.

B. — ÉVOLUTION PROPREMENT DITE DE L'ÉRYTHRÉMIE

La maladie de Vaquez est une affection essentiellement chronique. Elle évolue par poussées avec alternatives d'exacerbations et de rémissions. La durée totale s'échelonne sur des années, souvent plus de cinq ans.

Les accidents qui peuvent la compliquer ou déterminer sa terminaison sont variables. Mais au premier chef, l'augmentation progressive des globules rouges réalise les hémorragies et les thromboses. Leur mécanisme a une explication facile dans l'état physique du sang. La pléthore sanguine prédispose aux hémorragies, au même titre que la viscosité appelle les thromboses. Les hémorragies peuvent être viscérales, muqueuses ou cutanées.

Le purpura, les ecchymoses, les gingivorragies, les hémorragies gastro-intestinales avec méléna et hématurie ne posent une question pronostic que par leur abondance et leur répétition, et même dans certaines conditions, réalisent une véritable soupape physiologique, qui aboutit à une régression temporaire des signes physiques et fonctionnels.

Dans le même ordre, on peut décrire les hématuries, les métrorragies qui, en réalité, sont assez rares. Par contre, l'hémorragie cérébrale, isolée ou associée à une

hémorragie méningée, constitue une complication grave, qui est souvent sans appel.

Toujours graves, mais peut-être un peu moins, sont les thromboses. Tous les viscères peuvent être intéressés, mais surtout la rate, dont les fréquents infarctus s'expriment par la douleur vive ressentie par les malades dans l'hypochondre gauche. Les veines des membres inférieurs sont aussi atteints avec prédilection.

Enfin, les ramollissements cérébraux sont, non seulement, fréquents, mais ont la particularité anatomique d'être milliaires, sans rapport avec des lésions vasculaires. Ils semblent dus à l'encrassement pour ainsi dire des capillaires avec un sang trop riche. Si le sujet échappe à ces accidents comme dans toutes maladies chroniques, certains épisodes intercurrents peuvent apparaître et hâter la fin. Sans passer en revue tous les accidents infectieux possibles, nous nous bornerons d'insister sur la fréquence de la tuberculose, dont la localisation peut varier. On comprend ainsi que le développement de cette tuberculose secondaire, qui parfois peut être splénique, puisse compliquer singulièrement le problème étiologique si on n'assiste pas à son éclosion exprimée par une symptomatologie clinique? Et de ce fait, elle pose un diagnostic différentiel très difficile avec la tuberculose splénique primitive, qui réalise secondairement une polyglobulie du type des érythrocytoses.

Enfin dans certains cas, lorsque le sujet a fait les frais de toutes les complications possibles, l'amaigrissement est extrême, et l'asystolie ou la cachexie est le terme final de la maladie.

L'anémie qui complique ou qui termine l'érythrémie est inconnue dans les manuels classiques, aussi l'étude des observations qui suivent semble présenter un réel intérêt.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I.

Elle nous a été confiée par notre Maître, M. le D^r Aubertin, et a servi de point de départ à notre travail.

La malade Chip. M..., âgée de 68 ans, entre dans le service de M. le P^r Vaquez, le 28 avril 1928.

Elle est soignée par M. le D^r Mouquin, que nous remercions beaucoup, d'avoir bien voulu nous communiquer la première partie de l'observation. La malade vient à l'hôpital pour une coloration rouge bleuâtre du visage apparue depuis un certain temps. A l'examen, elle présente l'aspect typique d'une érythémie. Le faciès est très coloré, pourpre, haut en couleur. Les muqueuses buccales et pharyngiennes sont d'un rouge vif. La rate déborde un peu les fausses côtes. Le foie semble légèrement augmenté de volume à la palpation. La malade se plaint de quelques vertiges, de bouffées de chaleur, mais surtout de douleurs dans les membres inférieurs.

Ces douleurs sont presque continues sous forme d'endolorissement qui s'exacerbent par moments, et réalisent

ainsi des crises violentes, à peine calmées par les anti-névralgiques. Pas de signe de syphilis, pas d'artérite.

La numération globulaire montre :

le 28 avril 1928 : G. R. 7 620 000 ; G. B. 15 000 ; Hgb. 90 pour 100.

Elle est mise au chlorhydrate de phénylhydrazine qu'elle a commencé à prendre le 5 mai. *Du 5 au 12 mai*, elle prend 0^{gr},10.

Le 12, G. R. 7 400 000 ; Hgb. 95 pour 100.

Du 12 au 17 mai, elle prend 0^{gr},20 par jour.

Le 17 mai : G. R. = 6 160 000 ; Hgb. = 85 pour 100.
Formule : anisocytose marquée, quelques myélocytes.

Du 18 au 31 mai : elle prend 0^{gr},20 un jour sur deux.

Le 27 juin : le malade se sent mieux, est moins rouge, n'a plus de vertiges, plus de somnolence.

G. R. = 5 780 000 ; G. B. = 16 000 ; Hgb. 80 pour 100.

Du 2 au 9 juin : elle prend 0^{gr},20 par jour.

Le 9 juin : G. R. 4 690 000 — G. B. 18 200 — Hgb. 75 pour 100.

Le traitement est arrêté le 9 juin.

Le 16 juin : G. R. 4 120 000 — G. B. 16 000 — Hgb. 80 pour 100.

Le 30 juin : G. R. 4 393 000 — G. B. 18 600 — Hgb. 80 pour 100.

Le 21 juillet : La malade se trouve toujours très bien. G. R. 4 210 000 — G. B. 10 400 — Hgb. 75 pour 100.

Le 4 août : La malade est très bien. G. R. 4 760 000 — Hgb. 70 pour 100.

On fixe la dose d'entretien à 0,20 une fois par semaine jusqu'au 1^{er} septembre.

Le 1^{er} septembre : G. R. 5 200 000 — Hgb. 85 pour 100.

La coloration du faciès et des mains a un peu repris.

La malade se plaint de douleurs dans le talon droit lorsqu'elle marche. On augmente la dose d'entretien à 0^{gr},20 deux fois par semaine.

Le 26 novembre 1928 : G. R. 4 200 000 — G. B. 10 200 — Hgb. 80 pour 100.

La malade se plaint de douleurs vives dans les pieds.

Elle continue le même traitement jusqu'au 17 janvier 1929.

Le 19 janvier 1929 : G. R. 4 300 000 — G. B. 7 600 — Hgb. 80 pour 100.

Elle reprend 0^{gr},20 de phénylhydrazine deux fois par semaine.

Le 27 mars 1929 : la malade n'a suivi son traitement que d'une façon irrégulière. Elle se plaint de quelques douleurs calmées par l'antypirine. Les mains sont très rouges.

G. R. 4 720 000 — G. B. 10 400 — Hgb. 75 pour 100.

Arrêt du traitement. Depuis le 27 mars 1929, la malade n'a jamais plus repris de la phénylhydrazine.

Elle vient ensuite à la consultation plus ou moins régulièrement pour se faire faire des numérations globulaires. Le taux des hématies se maintient aux environs de 4 millions pendant plus de 4 ans.

DATES	Hgb. pour 100.	Gl. R.	Gl. B.	Val. Glob. pour 100.
17 novembre 1931.	90	4 950 000	13 600	0,90
22 décembre 1931.	85	4 290 000	18 000	0,97
15 mars 1932.	80	4 720 000	9 000	0,85
24 mai 1932.	85	5 460 000	20 400	0,77
29 novembre 1932.	85	3 030 000	11 400	1,21
10 janvier 1933.	80	3 480 000	12 300	1,14
4 juillet 1933.	80	3 120 000	12 900	1,13
21 novembre 1933.	85	3 670 000	16 050	1,16
11 décembre 1934.	70	2 610 000	11 400	1,34

La malade très fatiguée entre dans le service de M. le D^r Aubertin le 22 décembre 1935. Elle est soignée par M. le D^r R. Lévy. Le sujet se plaint depuis plus d'un mois de fatigue et de décoloration des téguments.

A l'examen, on est frappé par la pâleur. Les muqueuses sont décolorées au niveau : des conjonctives, des lèvres et des gencives. La langue est saburrale, sans ulcération. Les téguments sont décolorés surtout au niveau des mains. La peau est sèche. L'amaigrissement est net. On note un léger œdème malléolaire, quelques taches purpuriques sont disséminées sur le corps. Le pouls est accéléré. La tension artérielle est de 11,5-7,5 au Vaquez. L'examen du cœur décèle un souffle apexien mésosystolique, qui ne se propage pas. La rate est grosse, palpable, et déborde de quatre travers de doigts le rebord costal. Le foie, qui est sensible à la palpation, est perçu à un travers de doigt au-dessous du rebord costal.

La malade se plaint de selles diarrhéiques.

A l'examen du système nerveux : la force musculaire, la sensibilité sont normales ; les réflexes rotuliens et aquilléens sont normaux ; les réflexes photomoteurs et à la distance sont normaux ; il n'y a pas de signe de Babinski.

L'appareil pulmonaire est normal, excepté un état dyspnéique. La température est à 37,8. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Une numération globulaire est faite qui confirme le diagnostic d'anémie.

Hgb. 70 pour 100 — Valeur Globulaire : 1,15 — G. R. 2 080 000 — G. B. 7 500.

Formule (faite par M. le D^r R. Lévy) :

Poly. neutro.	78
Poly. baso.	6
Métamétyocytes.	0,5
Poly-éosino.	0,5
Lympho.	10,5
Gros mono.	3
Myélo-neutro	0,5
Myélo-baso.	0,5
Hématies nucléées.	0,5

Anisocytose ; légère poikilocytose.

Un traitement érythropoïétique est constitué : injections d'Hépatrol sous-cutanées ; 80 centigrammes de fer réduit sont administrés jusqu'à la fin de la maladie.

Dans les jours qui suivent, la fatigue et la pâleur s'accroissent de plus en plus. La température oscillante aux alentours de 38° entre le 24, 25 et 26 décembre, décroît et se maintient entre 36°,8 et 37°,4 par la suite. Pendant la poussée fébrile, on n'a pas trouvé de signes physiques qui puissent l'expliquer.

Le 4 janvier 1935 : nouvelle numération qui montre :
HGb. 60 pour 100 — G. R. 1 890 000 — G. B. 2 700 —
V. G. 1,69.

Formule (faite par M. le Dr R. Lévy) :

Poly. neutro.	74
Eosino.	2
Lympho.	5
Moyens mono.	2
Myélo. neutro.	3
Myélo. baso.	1
Hématie nucléée (normoblaste). .	1
Anisocytose, poikilocytose, pas de plaquettes sur les lames.	

Le 28 janvier 1935, on pratique un examen du temps de coagulation qui se fait normalement en sept minutes avec rétractions du caillot.

Temps de saignement = 30', 30''.

Le 10 janvier 1935, le sujet pâle, somnolent, meurt.
L'autopsie est pratiquée le 11 janvier 1935.

COMPTE RENDU.

A l'ouverture du thorax, on constate la présence de liquide pleural, d'environ 250 grammes. Il n'y a pas d'adhérence pleurale.

POUMONS : congestion et emphysème, quelques rares lésions au sommet de bacilliose ancienne.

CŒUR : le péricarde est normal, l'aorte présente des plaques d'athérome.

A l'ouverture de l'abdomen, on trouve un liquide d'ascite qui est très abondant.

LE FOIE est gros ; il est jaunâtre avec signe de dégénérescence grasseuse. Poids = 2^{kg},070.

LA RATE pèse 1^{kg},750. Elle présente des lésions de péri-splénite très accentuées. A la coupe, on aperçoit de gros nodules de la grosseur d'une lentille, qui réalisent l'aspect de tubercules crus. La veine splénique ne paraît pas thrombosée. On trouve des lésions d'athérome de l'artère splénique.

REINS : sont pâles avec un aspect légèrement lardacé de la corticale.

SURRÉNALES : elles sont normales.

Aucune lésion de l'estomac ni du tube digestif.

Coupes histologiques.

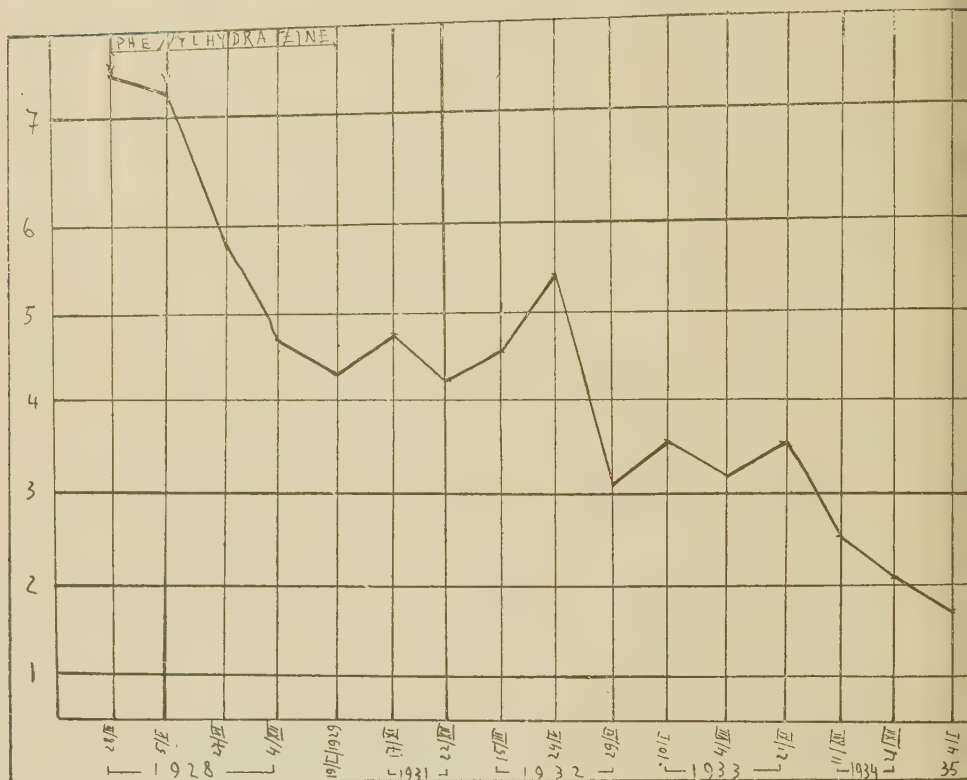
RATE. L'histologie de la rate montre que les lésions caséifiées sont bien tuberculeuses : avec cellules géantes et caséification.

Le reste du parenchyme est indemne de tuberculose, mais présente des lésions de l'érythémie, avec des figures de macrophagie très importante portant : soit sur des G. R., soit sur des G. B.

FOIE. Il contient quelques granulations tuberculeuses miliaires avec cellules géantes. D'autre part il est en état de dégénérescence grasseuse considérable. Les capillaires ne sont pas dilatés comme dans l'érythémie classique.

REINS. Ils présentent des lésions de néphrite chronique. Il n'y a pas la congestion capillaire habituelle de l'érythémie.

Au total, l'histoire de cette malade présente trois étapes :



1° une première période, courte, du 28 avril 1928 au 27 mars 1929, pendant laquelle on fait un traitement déglobulisant par le chlorhydrate de phénylhydrazine. Les globules rouges redeviennent normaux.

2° Une deuxième période, intermédiaire, entre le 27 mars 1929 et le 22 décembre 1934, pendant laquelle la malade ne subit aucune thérapeutique. Pendant cette période de surveillance, la malade est suivie par des numérations à la consultation du service. Le nombre des globules rouges reste normal jusqu'en novembre 1932, à partir de quand il fléchit légèrement, et se maintient aux alentours de 3 millions sans aucune cause apparente.

3° Enfin, la troisième période, très courte, du 22 décembre, lorsqu'elle rentre dans le service, jusqu'au 10 janvier 1935. Cette époque est caractérisée par un effondrement des globules rouges, entre 1 million et 2 millions, une augmentation de la valeur globulaire qui atteint 1,69 avant la mort; de la leucopénie.

Cette anémie grave plastique apparaît au premier abord comme cryptogénétique. La phénylhydrazine ne peut être mise en cause, tout traitement étant arrêté depuis 5 ans.

Il reste à se demander quel est le rôle joué par la tuberculose dans l'érythrémie?

De deux choses l'une. Ou bien, la tuberculose de la rate est primitive, et dans ce cas, il s'agit d'une polyglobulie secondaire, d'une érythrocytose.

Ou bien, elle n'est qu'un épisode secondaire se greffant sur l'érythrémie, d'autant plus que la tuberculose est une complication très fréquente au cours de l'évolution de l'érythrémie.

Cette interprétation est la plus vraisemblable :

a) il est peu probable qu'une tuberculose splénique

primitive puisse évoluer depuis une période antérieure à 1928 sans aucun signe clinique ;

b) L'examen anatomique décèle des lésions jeunes de tuberculose, au niveau du foie et de la rate.

On pourrait alors se demander si cette infection n'influence en rien le sort des globules rouges, et si ce n'est pas elle la cause de l'anémie grave, terminale.

OBSERVATION N° 2 :

(3*) Freund H. — *Érythrémie qui évolue vers l'anémie pernicieuse.*

La malade en question est resté en observation à la clinique médicale depuis 1912 jusqu'à sa mort en août 1918.

Comme antécédents il est à noter :

A l'âge de 16 ans présente un purpura rhumatoïde avec douleurs articulaires ;

A l'âge de 30 ans, il contracte la syphilis. Cette dernière a été énergiquement traitée par plusieurs traitements mercuriels, et est restée sans symptomatologie clinique ;

A 45 ans, en 1908, il a contracté une septicémie compliquée d'érysipèle de sa fille malade de rougeole et qui décéda. Quatre mois plus tard, il a présenté le tableau typique « de la polycythaemia rubra megalosplenica » avec érythrocytose des téguments, des muqueuses, une grosse conjonctivite. Par ailleurs, la soif était vive. La réaction de Wassermann était à ce moment négative.

L'examen hématologique aurait été à cette époque négatif. Au premier plan, il y avait alors, ainsi que plus tard, à toutes les aggravations, des troubles psycho-moteurs avec fatigue, inaptitude au travail, céphalées, vertiges, et avant

tout une faiblesse de la mémoire (ainsi une fois il ne trouva plus le chemin de son bureau).

Lorsqu'en janvier 1912, le sujet âgé de 49 ans, est venu pour la première fois à la clinique, il présentait l'aspect classique de l'érythémie avec un examen hématologique en rapport. Tension artérielle = 135 millimètres Hg. Une grosse tumeur abdominale qui dépassait d'environ une largeur de main le rebord costal. Le B. W. était fortement positif.

L'examen du système nerveux décèle une diminution de l'achilléen droit, qui avec les troubles psychiques pouvait faire penser à une P. G.

Il a été institué un traitement par le salvarsan, qui, ainsi que le montre le tableau, a amélioré la numération sanguine. Après ce premier traitement le B. W. est devenu et s'est maintenu négatif. Mais l'effet du traitement antisypilitique a été beaucoup plus marqué sur les signes subjectifs du sujet et sur son aspect extérieur que sur l'image sanguine.

Aux aggravations ultérieures, à cause desquelles il est de nouveau revenu à la clinique, il n'a jamais présenté une symptomatologie aussi grave qu'au début. Ce n'est que plus tard qu'apparurent des modifications de la coloration des téguments et de l'état sanguin avec des troubles psychiques plus ou moins marqués, de la manière déjà décrite.

Le traitement antisypilitique a toujours fait son effet, même lorsqu'au lieu de Salvarsan, on a donné par voie interne du mercure et de l'iode. Et même le résultat a été plus durable.

En 1915, le tableau se complique des premiers signes de l'apparition d'une aortite (double souffle au niveau du foyer aortique), la TA = 160 millimètres Hg. Cette spécificité donna lieu au développement d'un remarquable anévrisme sacciforme, en mai 1918. Pour l'érythémie, cela n'entre qu'en considération lointaine, comme une preuve de la réac-

<i>1912 janvier.</i>	Hgb.	110	pour 100	G. R.	7 600 00
<i>1912 février.</i>	—	100	—	—	6 300 00
<i>1912 mai.</i>	—	80	—	—	5 000 00
<i>1912 novembre.</i>	—	105	—	—	7 500 00
<i>1913 mars.</i>	—	115	—	—	8 200 00
<i>1913 octobre.</i>	—	135	—	—	7 400 00
<i>1913 décembre.</i>	—	153	—	—	9 200 00
<i>1914 février.</i>	—	100	—	—	7 000 00
<i>1914 mai.</i>	—	75	—	—	4 800 00
<i>1914 juillet.</i>	—	115	—	—	8 000 00
<i>1915 janvier.</i>	—	145	—	—	9 000 00
<i>1915 février.</i>	—	115	—	—	7 200 00
<i>1915 novembre.</i>	—	90	—	—	6 200 00
<i>1916 avril.</i>	—	125	—	—	8 500 00
<i>1916 juin.</i>	—	125	—	—	7 500 00
<i>1916 octobre.</i>	—	110	—	—	6 500 00

18 000. — Formule sanguine : rien à noter.

viér à mars, traitement par le salvarsan.

ment par le salvarsan.

9 000. — Formule sanguine, rares normoblastes. Traitement salvarsan.

12 000. — Formule : Lympho : 11 pour 100. — Poly : 84 pour 100.

— Gros mono : 1,5 pour 100, et formes de transition
mastzellen : 1,5 pour 100. — Eosino : 2 pour 100. Rares
normoblastes.

13 000. — Comme formule : très nombreuses plaquettes. Traitement
salvarsan.

ment salvarsan.

ment salvarsan.

san.

ment : solution de Ricord, puis de l'iode seulement.

le sanguine : rien à noter.

1918 mai.	Hgb.	70 pour 100	G. R.	4 800
1918 juillet.	—	60 —	—	4 100
1918 août.	—	65 —	—	4 800
1918 24 août.	—	35 —	—	2 800

: 12 000. — Formule : poikilocytose, anisocytose, Normoblaste, Erythrocytes nucléés. — Rares myélocytes.

Grande urobilinurie. — Rate plus augmentée de volume qu'antérieurement. État subfébrile continu.

: 15 000. — Formule : poikilocytose, grosse polychromatophilie et hématies nucléées ; sur 100 leucocytes : 2 normoblastes et 3 myéloblastes (55 pour 100 polynucléaires ; 11,5 pour 100 gros mono et forme de transition ; 11,5 pour 100 lymphocytes ; 3,5 pour 100 mastzellen ; 3,5 pour 100 éosino ; 15 pour 100 myélo). Traitement salvarsan.

: 13 000. — Dans la formule sanguine pas d'hématies nucléées mais beaucoup d'hématies granuleuses (75 pour 100 poly ; 12 pour 100 gros mono et formes de transition ; 13 pour 100 lympho ; 3 pour 100 mastzellen ; 1 pour 100 éosino ; 6 pour 100 myélo).

: 2 600. — Pas de hématies nucléées, de myélocytes ; 20 pour 100 poly, par ailleurs lympho et gros mono ; pas de plaquettes.

tion tardive antisypilitique qui a été envisagée dans des cas rares, comme facteur étiologique de la maladie de Vaquez.

Après qu'il a été un an et demi amélioré subjectivement et objectivement, il contracte en *février 1918, une pneumonie*, qui s'est compliquée de défaillance cardiaque. La convalescence a été longue. Le cœur est redevenu normal ; mais après, le malade est devenu de plus en plus pâle et il a maigri. Il a présenté jusqu'à la fin un état d'abord sub-fébrile, puis fébrile.

Les gros changements décelés à l'examen étaient : l'énorme tumeur formée par la rate ; l'ectasie aortique avec tension artérielle normale et l'aspect du sang (voir tableau) qui montre une anémie grave avec des signes d'irritation de la moelle osseuse.

Le traitement par le Salvarsan n'a pas empêché l'évolution. Vers le milieu d'août est apparu un syndrome hémorragique avec hémorragie cutanée, gingivale et méléna. Par ailleurs, la formule sanguine s'est modifiée complètement. Elle montre l'absence des formes jeunes de globules rouges, de myélocytes et régression des poly., ce qui indique un épuisement de la moelle osseuse, et en même temps la disparition complète des plaquettes. Peu de temps après extus.

Malheureusement, l'autopsie n'a pu être pratiquée.

L'auteur continue :

Cette évolution plaide en faveur d'une atteinte grave de la moelle osseuse et peut être comparée avec les cas où il avait en même temps une atteinte du système leucopoiétique (Blumenthal, Winter, Meyer, Rosin).

Des recherches expérimentales pourraient permettre une

analogie entre l'effet de la « Toluydendiamins » qui, en petites doses, provoque une érythrémie et en grandes doses, une anémie, et « l'inaktivitätsatrophie » de la moelle osseuse avec pléthore artificielle, qui a été décrite par Itami.

Cette observation est intéressante par plusieurs côtés :

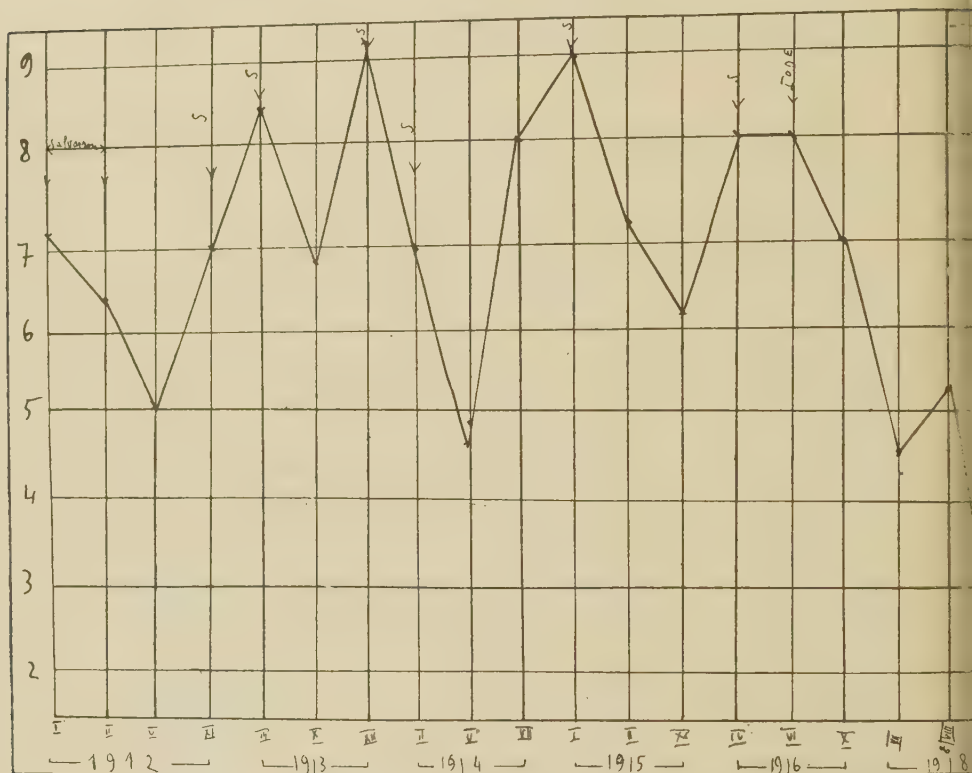
a) C'est la première observation d'érythrémie évoluant vers l'anémie à notre connaissance.

b) L'étiologie syphilitique envisagée, et l'institution d'un traitement approprié, ne réalisent pas les résultats désirés. Car même si le B. W. devient négatif, d'une part, malgré les améliorations objectives et subjectives, les globules rouges se maintiennent à un taux élevé ; d'autre part, la syphilis continue d'évoluer, ainsi que le démontrent les lésions d'aortite et d'ectasie.

c) Enfin, peut-on faire jouer un facteur étiologique dans le développement de l'anémie pernicieuse ?

La syphilis est une arme à double tranchant, puisqu'à tour de rôle, elle peut être un facteur érythropoïétique dans l'érythrocytose et même on a discuté son rôle dans l'érythrémie ; ou bien, un facteur hémolysant. Mais en ce qui nous concerne, il s'agit d'un sujet traité, et pourquoi à un moment le tréponème excitera-t-il la moelle et à un autre moment la détruirait-il ? La thérapeutique anti-syphilitique peut déclencher des anémies graves aplastiques. Malgré qu'on ne connaisse pas les doses employées, le sujet semble avoir bien supporté la thérapeutique arsenicale. D'ailleurs, il n'y a pas une anémie aplastique typique avec cette inversion de la formule

leucocytaire qui caractérise les anémies toxiques (benzol, novar, Aubertin).



Reste la pneumonie. Notons qu'elle a lieu en février 1918, qu'elle est compliquée de défaillance cardiaque et d'une longue convalescence, suivie d'un état subfébrile. La numération montre successivement : G. R. 480000

en mai, G. R. 4 100 000 en juillet, 4 800 000 en août et enfin 2 800 000. Mais en mai et juillet, la formule indique des signes évidents de régénération sanguine à type d'anémie pernicieuse plastique, malgré la chute relative des globules rouges. Tandis qu'en août, avant l'exitus la moelle épuisée ne semble plus donner aucun signe de vie (pas d'hématies nucléées, pas de myélocytes, pas de plaquettes) sauf les gros lymphocytes.

OBSERVATION N° 3 :

(*^{2b}) Dr Franz Delhougne, Dr Emil Gotschlich, Dr Froboese. — *Érythrémie évoluant vers l'anémie.*

M. Ph., âgé de 49 ans. Antécédents familiaux, rien à signaler. Antécédents personnels : dans l'enfance, rougeole, diphthérie, autrement pas de maladies importantes.

A 32 ans, en 1895, syphilis. Celle-ci est traitée par 3 cures de frictions et une série de piqûres.

En 1900, avant son mariage, il se fait faire encore une cure de frictions. Il se marie avec une femme bien portante. Pas de fausses couches de sa femme.

Le malade se sent parfaitement bien portant et compatible des devoirs conjugaux.

En 1908, érysipèle. Le sujet a remarqué trois mois après une coloration rouge bleuâtre du visage. Plus tard, la même coloration au niveau des mains avec saillies des veines superficielles. Rougeur marquée de conjonctives. Excepté ces modifications extérieures, le patient se plaignait d'une série de troubles ; fatigue, manque d'entrain au travail, céphalées, vertiges, insomnies, déficience de la mémoire. Les alter-

nances d'humeur avec dépression lui firent craindre un début de paralysie générale.

Le 25 janvier 1912, le sujet est venu à la clinique avec les troubles précités.

Examen : hauteur : 1^m,73 ; poids : 57^{kg},400 ; état d'amaigrissement marqué. Peau : pâle, sèche. Léger œdème malléolaire. Réflexes photomoteurs et à la distance, normaux. Convergence : normale. Langue chargée. Arrière-gorge : sans particularité. L'examen de l'appareil pulmonaire est normal. Cœur : pas de lésions valvulaires. Tension artérielle : 125 millimètres Hg. Abdomen flasque. Pas de contracture anormale. Foie : palpable au-dessous du rebord costal. Rate : grosse et ferme, dépassant le rebord costal d'une largeur de main.

Système nerveux : pas de troubles de la motivité, de la sensibilité par une recherche rapide. Réflexes normaux, excepté l'achilléen droit qui était absent.

Urine : absence d'albumine et de sucre.

Sang : Hg. 110 pour 100 ; G. R. 7 600 000 ; Leuco : 18 000.

Formule : Poly-neutro : 89 pour 100 ; Mastzellen : 1 pour 100 ; Lympho : 10 pour 100 ; pas de cellules pathologiques.

B. W. dans le sang : positif.

Le diagnostic est porté d'érythrémie et de début de tabès dorsal. La P. G. est écartée par l'examen du psychiatre. On institue un traitement ambulatoire par le salvarsan.

Le 28 septembre 1912 : G. R. 7,5 millions. Hgb. 110 pour 100. Le B. W. est négatif.

Le 24 février 1913 : G. R. 8,2 millions. Hgb. 115 pour 100. Leuco : 9 000. Dans la numération une seule hématie nucléée.

Le 9 octobre 1913, le sujet s'est bien senti pendant l'été

1913, excepté parfois des palpitations nocturnes. Dans les derniers temps, aggravation de l'état, augmentation de l'érythrose, gingivorrhagie. Le B. W. est négatif. Sang : G. R. 9,3 millions. Hgb. 135 pour 100. Leuco : 12 000. Formule : Poly-neutro : 85 pour 100. Eosino : 2 pour 100. Mastzellen : 1,5 pour 100. Lympho : 11 pour 100. Forme de transition : 1/2 pour 100. A l'examen, grosse rate perceptible. Tension artérielle : 130 millimètres Hg.

Le 12 décembre 1913 : Numération : G. R. 9,2 millions. Hgb. 130 pour 100. Leuco : 13 000. Poly neutro : 81 pour 100. Éosino : 1 pour 100, forme de transition : 3 pour 100, Lympho : 15 pour 100. Comme thérapeutique on pratique une saignée de la valeur de 250 centimètres cubes. Le B. W. est négatif.

Le 10 octobre 1914 : Hgb. 105 pour 100. G. R. 7 millions. Le B. W. est négatif.

Le 22 mai 1914 : Hgb. 75 pour 100. G. R. 4,8 millions.

Le 31 juillet 1914 : Le malade ne se sent pas bien. Légère érythrose du visage. Le B. W. est négatif. Hgb. 104 pour 100. G. R. 8 millions.

Le 14 janvier 1915 : le sujet de troubles de la mémoire, de mauvaise humeur.

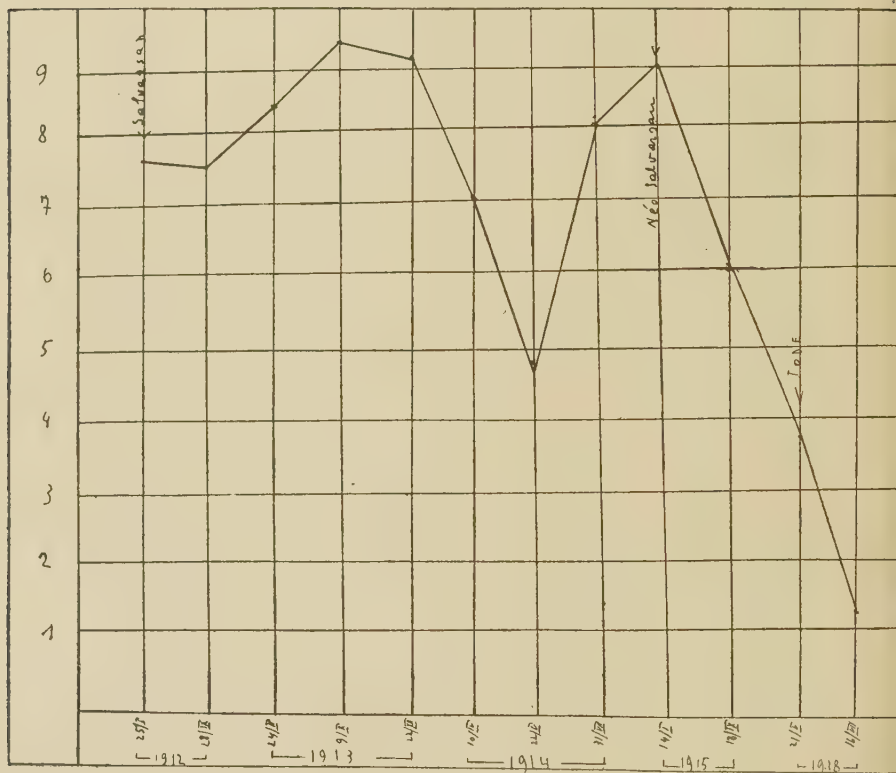
Examen : érythrose frappante du faciès avec conjonctivite marquée. Le deuxième bruit aortique est claqué.

Tension artérielle : 160 millimètres Hg. Hgb. 145 pour 100. G. R. 9 millions.

Le traitement constitue en une émission sanguine et une cure par le Salvarsan (la dose totale = 2 grammes).

Le 18 septembre 1915 : souffle systolique aortique. Ten-

sion artérielle : 135 millimètres Hg. La rate est devenue



plus petite de façon appréciable. Hgb. 95 pour 100. G. R. 6 millions.

Le 25 avril 1916 : conjonctivites, gingivorrhagie.
L'examen hématologique est inchangé.

Le 26 juin et le 3 octobre 1916 : même état stationnaire.

Le 21 mai 1918 : Le malade vient à l'admission en disant qu'il aurait pris depuis sa dernière sortie de l'hôpital beaucoup d'iode, qui l'aurait grandement amélioré. L'érythrose s'est ainsi atténuée considérablement.

En automne 1917, il aurait présenté une sérieuse *pneumonie compliquée de pleurésie* pendant laquelle le cœur aurait été « fatigué ». Il est lentement entré en convalescence, mais depuis il a à peine grossi.

A l'examen : souffle systolique aortique. Tension artérielle : 120 millimètres Hg. Hgb. 60 pour 100. G. R. 3,4 millions. Leuco : 12 000 avec présence moyenne d'hématies nucléées.

Le 16 juillet 1918 : Le sujet se sent très mal, il se plaint de céphalées, vertiges, fièvre à 38°. Tension artérielle : 100 millimètres Hg. La rate est bien perceptible. Le B. W. est négatif. Les urines contiennent de l'albumine, de l'urobiline, et des sels biliaires.

Numérat. : Hgb. 25 pour 100. G. R. 1,5 millions. Leuco : 21 000 avec mégalo blastes et normoblastes.

Le sujet meurt avec un crochet fébrile à 40° le 22 juillet 1918.

L'autopsie ne peut être faite.

L'auteur conclut en disant que l'évolution de l'érythrémie vers l'anémie s'est faite sans cause connue. Pas de rayons X.

Cette observation présente une analogie remarquable avec la précédente (observation n° 2). Non seulement comme étiologie possible, mais même comme symptomatologie et évolution.

Notons rapidement :

a) La notion d'une streptococcie quatre mois avant l'éclosion clinique de l'érythrémie.

b) L'évolution d'une spécificité. Cette dernière est insuffisamment traitée, car malgré le B. W. rapidement négatif, un clangor aortique, puis un souffle systolique s'installent. Et comme témoignage posologique de cette prudence thérapeutique est la dose totale de 2 grammes de Salvarsan pour un sujet de 57 kilogrammes !

Le traitement influence peu sur l'évolution de l'érythrémie, aussi, si ce facteur doit être pris en considération dans la discussion étiologique, il semble n'entrer qu'à titre épisodique et non causal.

c) Reste à discuter cette évolution anormale vers l'anémie.

Il est frappant de pouvoir éliminer ici complètement le traitement spécifique comme facteur déglobulisant possible. L'iode pris par le malade, dans l'espèce, ne saurait être retenu. De même une anémie syphilitique, qui ne se voit que chez les spécifiques avérés et dont l'épreuve du traitement tranche le diagnostic (Aubertin).

Mais par contre, il est troublant de retrouver cette pneumopathie aiguë. En automne 1917, le sujet présente une pneumonie compliquée de pleurésie avec grande fatigue et longue convalescence.

Le 21 avril, on trouve : G. R. 3,4 millions. Hgb. 60 pour 100 avec quelques hématies nucléées. Le processus déglobulisant continue, puisque le 16 mars 1918, nous trouvons : G. R. 1,1 million. Hgb. 25 pour 100 et surtout des mégalo blastes et des normoblastes.

L'aspect sanguin est celui d'une anémie pernicieuse avec réaction plastique.

OBSERVATION N° 4 :

(*₂^a) *D^r Franz Delhougne, D^r Emil Gotschlich, D^r Froboese. — *Erythémie évoluant vers l'anémie.*

Histoire clinique : AB... homme âgé de 38 ans. *Antécédents familiaux* : Père souffrant de l'estomac, le reste de la famille bien portant. B. se marie en octobre 1915. Femme et enfants bien portants. *Antécédents personnels* : Pas de maladie dans l'enfance. A l'âge de 5 ans, pneumonie, ensuite bien portant.

De 1911 à 1913, service militaire. C'est pendant son service militaire que B. a remarqué pour la première fois au moment des efforts une rougeur plus marquée des mains et du visage. Le 8 août 1914, B. est parti à la guerre. Le 21 août 1914, il est blessé à l'épaule droite par un éclat de grenade.

En octobre 1914, un camarade lui fait remarquer la coloration rouge bleuâtre si marquée de son visage. Pendant l'hiver 1914 à 1915, il se plaint que depuis sa blessure, il a un tremblement des doigts et qu'il est très nerveux. Le 26 juin 1915, il est admis dans la clinique médicale de Heidelberg. Le diagnostic ferme d'érythémie est fait.

Sang : G. R. 8 millions. Hgb. 115 pour 100. Leuco : 5 600. V. g. 0,8.

Formule : Leuco neutro : 74 pour 100. Lympho : 22 pour 100. Éosino : 4 pour 100 ; pas de cellules pathologiques.

Tension artérielle : 135 millimètres Hg. Foie non augmenté de volume. Rate perceptible. Sorti de la clinique le 11 juillet 1915.

En septembre 1915, B est libéré de l'armée, à cause de son érythrémie. Le malade entre dans le service des P. T. T. Il est revenu de nouveau à la consultation de la clinique médicale le 29 octobre 1917 pour vérification de son taux de réforme.

Le 29 octobre 1917 : Le sujet se plaint de fatigue générale, faiblesse du bras droit, céphalée.

Examen : Foie, bien perceptible ainsi que la rate qui est dure. Urine : traces d'albumine, pas de cylindres. Sang : F. R. 9 millions ; V. g. : 0,97. Leuco : 6 000. Poly-neutro : 70 pour 100. Éosino : 3 pour 100. Monozyten : 11 pour 100. Lympho : 15 pour 100. Le 31 octobre 1917, il est sorti. Le 20 octobre 1920, B. revient à la clinique pour un examen du sang. Il s'est senti en bon état depuis son dernier séjour le 13 octobre 1917. Il travaillait comme facteur à la campagne pendant 2 heures et demie sans aucun trouble.

Examen : Erythrose marquée du visage, grosse rate.

T. A. 150 millimètres Hg. Urines : traces d'albumine. Sang : G. R. 8, 4 millions. Hémoglob. 130 pour 100. V. G. : 0,9. Leuco : 4 900.

Le 18 juin 1925, nouveau séjour à la clinique médicale. Il se plaint d'oppression et de douleurs au niveau des articulations et du thorax, et de grande fatigue.

Examen : La rate dépasse le rebord costal de 3 travers de doigts. T. A. : 145/70 millimètres Hg. Le B. W. dans le sang est négatif. À la radioscopie thoracique : rien à noter.

Sang : G. R. 8, 9 millions. Hgb. 135 pour 100. Leuco : 7 000.

Lympho : 25 pour 100. Stabkernige leucocyten : 19 pour 100. Segment hernige leucocyten : 53 pour 100, éosino : 3 pour 100.

Le malade est irradié. Traitement par les rayons.

Le 10 mars 1925. Sang : Hgb. 130 pour 100. G. R. 8260000. Leuco : 5000. Poly neutro : 83 pour 100, éosino : 1/2 pour 100, mastzellen : 1/2 pour 100. Lympho : 14 pour 100, monocytes : 2 pour 100.

Le 10 août 1925. Sang : Hgb. 130 pour 100. G. R. 9,2 millions. Leuco : 5400. Lympho : 28 pour 100, monocytén 4 pour 100, poly neutro 65 pour 100, éosino : 3 pour 100.

A sa sortie de la clinique, B. n'était plus souffrant.

Le 15 mai 1927 : B. est revenu à la clinique en disant que depuis à peu près une demi-année il a remarqué une pâleur des téguments. Il y a six semaines, il aurait été piqué par un insecte à la main droite. A l'endroit de la piqure, la main s'est tuméfiée, plus tard, *il s'est développé du pus et une lymphangite*. Depuis lors sont survenus des accès de dyspnée, grande fatigue, sudation abondante et mauvais sommeil.

Examen : Amaigrissement notable. Pâleur des téguments du visage et des muqueuses. Pas d'adénopathie. Pas d'œdèmes. Le nez, les yeux, les oreilles sont normaux.

Muqueuses linguales : normales. Pharynx et amygdales normaux. Poumons, cœur, rien de particulier à noter.

T. Art. 85/60 millimètres Hg. Puls 84. La rate dépasse de 2 travers de doigts le rebord costal. Le système nerveux est sans particularité clinique. Pas de douleurs à la pression des os.

DATES	ORGANE	DURÉE de L'IRRADIATION
24 juin 1925.	Rate (10×15).	17 minutes
27 juin 1925.	Genoux (les 2).	25 —
29 juin 1925.	Épaule gauche.	12 —
1 ^{er} juillet 1925.	Hanche droite.	17 —
3 juillet 1925.	Épaule droite.	12 —
6 juillet 1925.	Épaule gauche.	17 —
10 août 1925.	Rate.	13 —
12 août 1925.	Beide Knöchel (les 2 malléoles).	13 —
15 août 1925.	Moelle osseuse dorsale.	13 —
23 août 1925.	Sacrum.	13 —
Les irradiations ont été conduites par le Dr Goette.		

radiations.

OBS. N° IV.

ELASTUNG	DOSE	DISTANCE	FILTRE
A. H. 8—9	$\frac{1}{3}$ H. E. D.	30 centimètres.	0,5
A.	$\frac{1}{4}$ H.	30 centimètres.	
A.	$\frac{1}{4}$ H.	—	
	$\frac{1}{3}$ H. Eg.	—	
	$\frac{1}{4}$ H. E. D.	—	
	$\frac{1}{3}$ —	—	
	$\frac{1}{2}$ —	—	
	$\frac{1}{2}$ —	—	
	$\frac{1}{2}$ —	—	
	$\frac{1}{2}$ —	—	

Urines : un peu d'albumine, dans le sédiment quelques rares cylindres. La coloration des urines est normale.

Urobiline et sels biliaires absents.

Sang : Hgb. 36 pour 100. G. R. 2 millions. V. g. Leuco : 1 600. Formule : Stabkernige leuco 12 pour 100. Segmenkernige leuco : 30 pour 100, Lympho : 52 pour 100, Monocytes 6 pour 100, Normoblastes et Mégaloblastes absents, par contre anisocytose et poikilocytose.

Le B. W. est négatif.

« Säurewerte im Alkohol Probetrunkenach 30 minuten = 66 — 76. » L'examen aux rayons X du thorax ne décèle rien de particulier.

Le patient reçoit 3 fois par jour 0^{gr},05 « Arsazetin ».

Le 21 juillet 1927, plus d'albumine dans les urines.

Le 30 juillet 1927, abondante gingivorragie à l'occasion du brossage des dents.

Le 7 juillet 1927, le malade se sent très fatigué.

Le 12 juillet 1927, transfusion de sang de 20 c. c. de sa femme (même groupe sanguin, injection intraveineuse). Après la transfusion, poussée fébrile à 39°,3.

Le 13 juillet 1927, la température revient à la normale. Le sujet se sent bien.

Le 15 juillet 1927, deuxième transfusion dans les mêmes conditions que la première, c'est-à-dire celle du 12 juillet 1927. Le soir, frissons et température à 40°,4.

Le 15 juillet 1927 : sang : $\hat{=}$ Hgb. 35 pour 100. G. R. 1 590 000. V. G. 0,7. Leuco : 3 200. La fièvre persiste, aggravation évidente.

Le 17 juillet 1927 : Hgb. 28 pour 100. G. R. 1, 5 millions. V. G. 0,9 pour 100. Leuco : 7 900. Stabkernige leuco, 1,5 pour 100. Segmentkernige leuco : 4 pour 100. Lympho : 6,5 pour 100. *Ungranulierte grosse zellen* 87,5 pour 100. granulierte zellen 0,5 pour 100, rares Kernblatige rote Blutkörperchen.

Dans la formule, nous remarquons de grandes et petites cellules avec un protoplasma bleu non granuleux, mais aussi granuleux, avec des noyaux ronds, qui donnaient la réaction de l'oxydase.

Dans les jours suivants, aggravation de l'état.

Le 25 juillet 1927, le sujet tousse. A l'auscultation, à droite, en arrière et à droite, frottements pleuraux nets. La fièvre est continue. Le sujet décolle visiblement. Le 27 juillet 1927, gros troubles visuels. Le sujet ne peut reconnaître à deux mètres à distance les doigts de la main. Hémorragie rétinienne marquée.

Le 28 juillet 1927, sang : Hgb. 23 pour 100. G. R. 1 210 000. V. G. Leuco : 23 000, Myélo : 0,5 pour 100. Stabkernige leuco, 0,5 pour 100, Segmentkernige leuco 3 pour 100, Lympho : 8 pour 100.

Grosse ungranulierte zelle : 85 pour 100.

Anisocytose, Poikilocytose, Thrombocytes 25 000.

A l'examen, les signes se sont aggravés. En bas et à droite matité, râles de bronchite, et frottements pleuraux.

Le 29 juillet 1927 : G. R. 1 240 000. Leuco : 41 000. Myélo : 1,5 pour 100. Lympho : 6 pour 100. Stabkernige leuco 2 pour 100, Segmentkernige leuco 1,5 pour 100. Grosse granulierte zellen 2,5 pour 100, Ungranulierte zellen 86,5 pour 100 (3 sur 20 cellules blanches) Normoblastes (3 sur 20 leuco-

cytes) « *Reststickstoff* » dans le sang : 32 milligrammes pour 100.

L'état est de plus en plus mauvais. Le sujet est somnolent. Le pouls est petit, filant, incomptable. Grosse gingivorragie.

Le 30 juillet 1927. Leuco : 56 000, Myélo : 1 pour 100. Stabkernige leuco 0,5 pour 100, lympho : 9 pour 100, granulierten zellen 3,5 pour 100, ungranulierten zellen 85 pour 100.

Polypnée marquée. Le sujet meurt le 31 juillet 1927.

L'auteur continue :

Notons les faits importants de la maladie.

Antécédents familiaux sont bons.

Le diagnostic est fait pour la première fois en 1915.

En 1925, traitement par les R. X. Peu de temps après le traitement, le nombre des G. R. tombe de 8,5 millions à 5 millions. (Nous n'avons pas trouvé ce chiffre dans l'observation.)

Au commencement de 1927 apparaît une anémie typique. En juin 1927, le sang est brusquement envahi par des grosses cellules, dont l'origine au système myéloïde ou érythroblastique sera discutée plus loin. Cliniquement, la maladie évolue sous le tableau d'une réaction leucémique myéloïde aiguë.

COMPTE RENDU DE L'AUTOPSIE (D^r. Froboese).

Dans les vaisseaux des organes et dans le sang du cœur, on trouve les cellules de la dernière formule. Beaucoup de cellules embryonnaires, lymphoblastes et érythroblastes. Il est à remarquer que tous les organes et surtout la rate pré-

sentaient un commencement de putréfaction, malgré que l'autopsie ait été faite 15 heures après sa mort.

MOELLE OSSEUSE : La moelle osseuse des 2 fémurs est formée par des cellules hématopoiétiques de la moelle, comme chez un enfant normal de 10 ans. Tous les degrés de la formation du sang sont richement représentés. On n'a pas aperçu de multiplication de mégakaryocytes.

Gros dépôt d'hémosidérine dans les cellules réticulées (la coloration macroscopique, gris sale, s'explique seulement en partie par la sidérose de la moelle rouge).

RATE : dimension 17/12 sur 6,5 centimètres, consistance moyenne. Capsule infiltrée. Charpente trabéculaire nettement visible. La pulpe n'est pas déliquescence. Elle est rouge, grisâtre avec îlots de coloration brune par le dépôt d'hémosidérine dans les cellules réticulées. Les ganglions lymphatiques sont petits. Parmi eux, il y a du tissu myéloïde avec une tendance d'orientation vers le côté érythroblastique. Pas de congestion.

FOIE : Poids : 1910 grammes, lourd, de consistance moyenne, de coloration ocre. Les capillaires sont remplis richement par les jeunes cellules de l'érythropoïèse. Dans les espaces portes, on trouve des petits noyaux de cellules de régénération sanguine et en particulier cellules embryonnaires myéloblastes et quelques érythroblastes. Excepté quelques éosinos, pas de cellules granuleuses, dignes d'être notées. Infiltration graisseuse.

Hémosidérose remarquable des cellules hépatiques, le nombre des cellules endothéliales est modéré, pas d'hyperémie.

REINS : mous et pâles avec petites hémorragies interstitielles principalement dans la moelle. Dans le voisinage des vaisseaux un peu plus grands, il y a des amas d'érythroblastes.

Dans les tubes droits, on trouve des amas modérés de

gouttes de graisse. L'hémosidérose est absente. Au niveau du glomérule, rien d'important. L'épithélium du tube contourné est détérioré par la coupe par congélation. Les coupes colorées sont presque sans noyaux.

POUMONS : Nombreuses hémorragies avec de l'œdème collatéral. Début de pneumonie lobaire. Plus loin un foyer chronique avec organisation du tissu conjonctif. Cellules graisseuses, anthracose moyenne, mélangée avec de l'hémosidérose.

Nombreuses hémorragies : cutanées, des gencives, du pharynx, de la muqueuse gastrique et de la partie supérieure de l'œsophage, de l'endocarde, des reins et du tissu pulmonaire.

COEUR : Hypertrophié (400 grammes). Dilatation à peine marquée. Adiposité du ventricule droit. Dilacération des fibres par une infiltration graisseuse assez marquée (aspect tigré). Pas de dépôts d'hémosidérine. Beaucoup de pigments propres. Artère et aorte avec plaques d'athérome qui méritent d'être retenues.

LES ARTÉRIOLES du foie, de la rate et des reins sont moyennement distendues avec hypertrophie de l'intima, et diminution de la lumière du vaisseau.

Après le compte rendu de l'autopsie, on reprend l'argumentation :

Il y a une formule à type leucémique indiscutable si on veut considérer comme leucémique la multiplicité des globules sanguins sans coloration.

La moelle osseuse démontre, en ce qui concerne l'hémosidérose, l'absence de congestion et la prolifération des mégakariocytes, comme on l'a trouvé dans des cas rares, dans les observations de la littérature sur l'érythrémie. La

moelle osseuse présente tous les signes d'une prolifération intense de l'érythropoïèse et une prolifération un peu plus réduite du tissu leucopoiétique (Sternberg). Askenazy parle pour cela « Hyperplastische Panmyelopathie ». Même la moelle fibreuse contient d'une façon saisissante des érythroblastes dans le cas Lederer. La splénomégalie rentre dans la symptomatologie de l'érythrémie (Vaquez). Nous concluons qu'on ne peut observer des signes distinctifs entre les deux aspects. En ce qui concerne la splénomégalie macroscopique, les examens histologiques ne permettent pas de conclure ce qui est typique à la splénomégalie de l'érythrémie. Il faut surtout considérer la grosse pléthore vasculaire macroscopiquement visible à la coupe. Dans notre cas, la congestion manque complètement. La petite taille des corpuscules de Malpighi plaide en faveur, ainsi que l'augmentation du volume de la rate, d'une multiplication marquée du tissu myéloïde, qui dépasse quantitativement de beaucoup et même couvre l'appareil lymphopoiétique des corps de Malpighi. Et ce qui dans l'érythrémie ne survient que rarement, dans des cas limités et qui ne peuvent être considérés comme caractéristiques de l'érythrémie, est dans notre cas, le signe principal de l'examen (la rate est rouge grisâtre). L'interprétation de cette trouvaille ne présente aucune difficulté, quand on envisage que plusieurs années avant la mort l'érythrémie ne présentait aucun symptôme d'anémie et que le tableau clinique ne correspondait même pas.

Que les rayons X aient été une cause d'anémie, il est possible. En réalité, l'aspect de la rate est identique à celui qu'on note dans les anémies graves et desquelles T. B. Kaufmann dit « avoir grande ressemblance avec les premiers stades de la splénomégalie leucémique conduisant à la même image que la leucémie » (Dominici).

Le reste des organes peut aussi se rattacher à cette prolifération myéloïde. C'est le cas en question.

L'hypertrophie du foie ne correspond pas d'après Eppinger au tableau typique de l'érythrémie, seule la phéthore est importante. La prolifération myéloïde avec son inclinaison vers la série érythroblastique doit ainsi que la dégénérescence graisseuse et l'hémossidérose être considérée comme le résultat de l'anémie. La prolifération du tissu érythroblastique dans les reins est aussi caractéristique de la réaction du syndrome anémique. L'hypertrophie cardiaque et l'artériosclérose dans leur relation réciproque, s'expliquent peut-être comme la base de l'hypertension antérieure. Et celle-ci à son tour est peut-être le résultat de la pléthore générale de l'érythrémie.

La flaccidité morphologique est mentionnée dans les examens de l'érythrémie par la littérature.

1° Parce que le stade terminal de l'érythrémie ne se trouve plus, il manque l'hyperémie, la tendance aux thromboses, la prolifération des mégakariocytes dans le foie et dans la rate.

2° Etant donné qu'on a trouvé une transformation vers l'anémie, on peut considérer :

La grande hémossidérose, la dégénérescence graisseuse, les hémorragies, l'érythropoïèse de la moelle osseuse, du foie, des reins (par ailleurs, il est à noter que l'hémossidérose et l'absence d'hyperémie de la moelle concordent mieux avec l'anémie, facteurs appartenant à notre cas, et qui, en aucun cas, ne peuvent convenir à une forme quelconque d'érythrémie mais à un syndrome anémique. L'hémossidérose est d'ailleurs complètement négligée dans l'érythrémie (Wehert und Watson Luce) ou bien elle est trouvée dans des cas limités (Lammel dans le foie, Eppinger dans le foie et la rate). Seulement dans le cas Zyptin et Lederer, on a trouvé une grande hémossidérose dans la rate.

Que la série érythropoïétique conduisit à la mise en liberté de cellules jeunes peut s'expliquer par transformation d'une leucémie érythroblastique avec anémie grave qui apparaît comme suite de l'irradiation de l'érythrémie. On ne peut conclure si l'évolution vers l'anémie relève des irradiations ou si un autre facteur étiologique, comme quelque chose dans le genre de l'infection, ne doit pas être pris en considération.

Pour nous, il semble qu'il y ait une relation entre la roentgenthérapie et l'anémie. Peu après l'irradiation le nombre des G. R. régressa 8,5 millions à 5 millions. Une anémie plus tard est apparue. La possibilité d'une relation étiologique peut à peine être prise en considération. Mais du fait de la régression de l'érythrémie par une roentgenthérapie relativement faible comme dose, montre qu'il s'agissait d'un sujet bien radiosensible. Il est connu que dans la règle la régression des sujets traités par les rayons X se fait dans le courant du mois qui suit l'irradiation (observation de Oetre. E. Weil et Lassègue, Lankhaus, MM. Tinti, Stuger, Gutzeit).

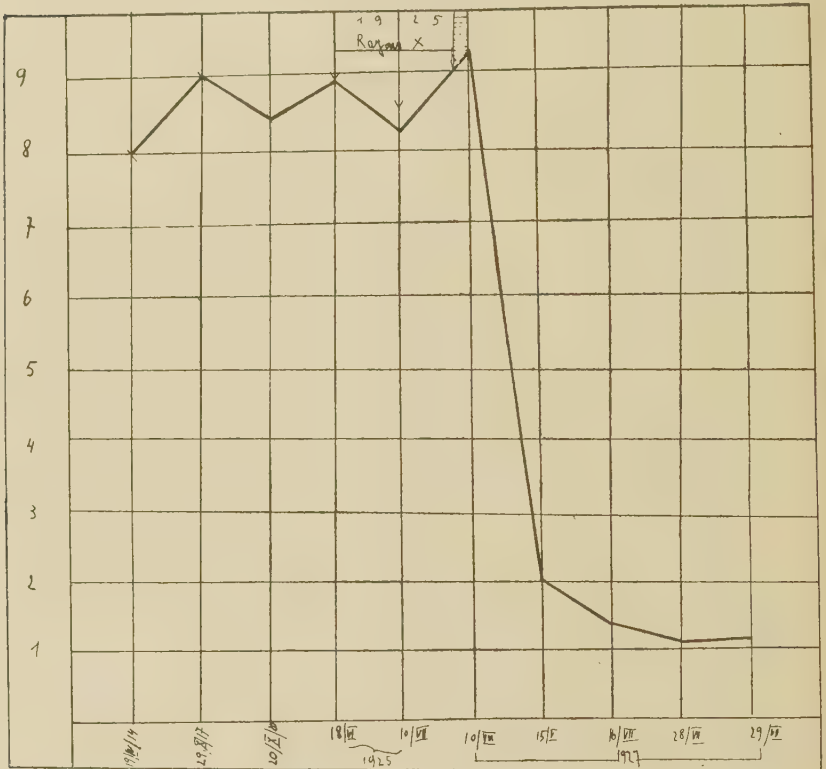
La raréfaction des G. R. accompagna un clocher thermique à 40° qui est en relation avec une petite transfusion de 20 centimètres cubes. Si l'anémie est ou non une coïncidence avec la transfusion, on ne peut conclure.

D'après nous, cette intéressante observation peut se diviser en trois périodes :

1° Une première période longue, depuis 1911 à 1927, où on assiste à l'évolution, chez un sujet jeune, sans aucun passé pathologique, d'une érythrémie. Le nombre des G. R. varie entre 8 et 9 millions.

Notons que deux ans avant la deuxième période qui

suit, le sujet subit une cure radiothérapique, qui, d'ailleurs, ne semble pas influencer sur les globules rouges.



Nous ne trouvons nulle part dans l'observation les 5 millions de G. R. mentionnés par l'auteur après le traitement par les rayons X.

2° Une deuxième période, très courte, depuis le 15 mai

1927 jusqu'au 16 juillet de la même année. Pendant cette période de deux mois, le sujet présente un syndrome anémique aigu avec leucopénie. Le 15 mai 1927 — Hgb. 36 pour 100 — V. G. — 0,9 — sang: G. R. 2 millions, leuco: 1 600 — Segmentkernige leuco 30 pour 100 — Stabkernige leuco 12 pour 100 — Lympho: 52 pour 100 — Monocytes 6 pour 100, mais Normoblastes et Mégaloctes absents. Par contre anisocytose et poikilocytose. Avant ce syndrome anémique, le sujet a présenté:

Six mois avant à peu près il aurait remarqué une pâleur des téguments.

Six semaines avant, un épisode infectieux local caractérisé par un abcès avec lymphangite consécutif à la piqure par un insecte.

3° La 3^e période du 16 juillet au 25 juillet, période courte, foudroyante presque. Pendant celle-ci on note:

D'une part, le nombre des G. R. varie entre 1 590 000 et 1 210 000;

D'autre part. l'augmentation progressive des leucocytes

3 200	le 16 juillet 1927
7 900	le 17 juillet 1927
23 000	le 28 juillet 1927
47 000	le 29 juillet 1927
56 000	le jour de sa mort.

avec dans la formule: une invasion de grosses cellules embryonnaires surtout sans granulation mais aussi avec granulations. Les plaquettes sont à 25 000. Cliniquement, des hémorragies et rapidement somnolence et mort.

Il est difficile de conclure s'il s'agit: d'un début de leucémie aiguë ou bien ce qui nous paraît beaucoup plus vraisemblable, du passage vers une leucémie myéloïde, et de ce fait, une érythroleucémie.

Anatomiquement, on trouve :

1° des signes de réaction de la moelle caractérisés par une prolifération abondante de cellules embryonnaires ;

2° de la disparition de la congestion des capillaires qui caractérise l'érythémie ;

3° de l'augmentation du tissu myéloïde de la rate ;

4° de l'apparition d'hémosidérose dans les viscères, qui est due à une destruction intense des globules rouges, et qui peut expliquer l'anémie marquée.

Il reste à discuter la succession de ces trois stades :

FACTEURS A ENVISAGER DANS LE DÉCLENCHEMENT
DE L'ANÉMIE :

a) LA RADIOTHÉRAPIE, nous croyons, peut être écartée, malgré la sensibilité spéciale du sujet que nous ne trouvons pas d'ailleurs.

On ne peut conclure à son rôle sur le fait d'une anémie apparue deux ans après le traitement par les rayons X.

b) L'ABCÈS LYMPHANGITIQUE est à retenir. Il survient six semaines avant l'anémie. Cette dernière semble continuer l'état maladif du sujet. Néanmoins, le patient aurait remarqué de la pâleur du visage six mois avant cet abcès lymphangitique.

c) Enfin, L'ANÉMIE peut s'être développée sans aucune cause apparente.

d) Nous ne savons par le rôle que peuvent avoir joué les CACHETS D'ARSEZETIN, mais à priori, nous ne croyons pas qu'il puisse être pris en considération.

e) En ce qui concerne les PETITES TRANSFUSIONS de 20 centimètres cubes elles ne peuvent jouer aucun rôle: ni du point de vue de la régénération sanguine, la dose étant infime, ni dans l'évolution ultérieure de l'anémie.

OBSERVATION N° 5.

(*6) T. G. Klump. M. D. et A. T. Herting M. D. — *Erythémie et leucémie myéloïde.*

M. F. P. (P. B. B. H. Med. 4 444). Une femme âgée de 66 ans entre à l'hôpital se plaignant d'une masse abdominale, qui dure depuis 3 ans.

L'examen physique décèle l'aspect suggestif d'une érythrémie et une rate énorme qui remplissait complètement le flanc gauche. Quatre examens hématologiques ont révélé :

G. R. 4 903 000 (4 760 000 à 5 500 000), Hgb. 133 pour 100 (132 à 138 pour 100), Leuco 20 600 (20 100 à 21 700) et 81 pour 100 Poly ; Lympho 1 pour 100, Monocytes 14 pour 100, Éosino 2 pour 100, Baso 2 pour 100, 1 Mégalo-blaste et légère anisocytose et poikilocytose. Le M. B. était 50 pour 100 au-dessus de la normale. Le sujet a vécu pendant 2 ans.

Pendant la 1^{re} année il a reçu 22 séances de rayons X sur la rate. Malgré ce traitement les G. R. augmentèrent progressivement atteignant 13 064 000 neuf mois après les

rayons. Hémoglobine a varié entre 95 et 132 pour 100. Les leucocytes ont varié entre 12 000 et 24 000.

Vers la fin de la 1^{re} année qui a suivi les rayons les G. R. commencèrent à décroître rapidement. La Radiothérapie était arrêtée mais les G. R. continuèrent à baisser. Les leucocytes oscillaient entre 14 000 et 27 000. La formule continuait seulement à montrer seulement quelques myélo. Avant la mort la numération montrait : G. R. 3580 000, Leuco 28 000, Hgb. 68 pour 100.

Formule :

Poly 37 pour 100, jeunes poly 30 pour 100, Lympho 18 pour 100, larges monocytes 8 pour 100, baso 2 pour 100, mycélo 5 pour 100.

L'autopsie a révélé une leucémie myéloïde typique.

Cette observation présente plusieurs points intéressants :

1° L'érythrémie est fruste, malgré la splénomégalie marquée puisqu'il y a aux environs de 5 000 000 (chiffre normal).

Par contre il y a une leucocytose avec légère polynucléose bigarrée (Aubertin) qui signe l'érythrémie avec légère réaction myéloïde.

2° Radiothérapie pendant une année.

3° 9 mois après les rayons les G. R. = 13 064 000.

4° Vers la fin de la 2^e année, un an après les rayons, les G. R. diminuaient pour atteindre 3580 000 avant la mort. Les globules blancs sont à peu près stationnaires. On peut se demander quelle aurait été l'évolution de la maladie sans la radiothérapie splénique ?

L'hyperglobulie de 13000000 est-elle en rapport avec les rayons :

leur effet tardif, par une inhibition de la fonction hémolytique de la rate, ou par un rôle perturbateur quelconque de l'équilibre érythropoïétique ;

ou n'est-elle que l'expression d'une évolution normale, ou même améliorée par les rayons (?) Sans conclure, il semble que la radiothérapie splénique et surtout massive, comme elle a été faite, et non légère et associée à une radiothérapie de la moelle osseuse, est la cause de cette poussée polyglobulique.

Comment expliquer la déglobulisation assez marqué, qui est l'objet de notre étude. 2 facteurs peuvent intervenir :

a) ou bien un facteur quelconque qui nous échappe, peut-être de l'ordre d'une infection fruste passée inaperçue ;

b) ou bien l'effet tardif de rayons, qui ont déterminé une véritable perturbation du système hémopoïétique et amené dans une première phase une polyglobulie, puis, dans une 2^e phase une déglobulisation. Enfin dernier point capital, si le diagnostic clinique est d'érythrémie ; le diagnostic anatomo-pathologique est celui d'une leucémie myéloïde, ce qui explique la difficulté du diagnostic clinique qui parfois ne peut être fait qu'à l'autopsie.

OBSERVATION N° 6 :

(*1) Avery Harold. — *Une anémie du type pernicieux ayant suivi une anémie.*

Un travailleur âgé de 60 ans, tailleur de pierres, est

reçu en juin 1923, à l'hôpital Charing Cross par le Dr W. J. Fenton pour : fatigue générale, dyspnée d'effort et accès de vomissements depuis six mois.

Rien à noter comme antécédents personnels et héréditaires.

Le facies et la langue étaient de coloration bleuâtre.

Rate non palpable, cœur non augmenté de volume, hernie inguinale droite. Tension artérielle 160 millimètres Hg, systolique, 100 millimètres Hg diastolique.

La numération montrait G. R. 7, 3 millions (regarder le tableau). Après dix semaines pendant lesquelles on a pratiqué la cure radicale de sa hernie, le sujet a été envoyé en convalescence, puis ramené tous les 15 jours.

En novembre 1923, il se plaignait de douleurs dans l'hypocondre gauche et de la présence du « masse ».

A l'examen, la rate qui est sensible, dépasse de trois travers de doigt le rebord costal. L'augmentation de volume de la rate progresse pour atteindre la ligne médiale à gauche de l'ombilic. Par moments, il se plaignait de douleurs spléniques, « comme si l'estomac était en ébullition » et surtout les douleurs étaient plus marquées en se courbant ou en pressant cette région. Ces crises coïncidaient avec une rate sensible à l'examen, mais sans aucune anomalie : soit de sa dimension, soit de la numération globulaire. La somnolence est devenue un signe prédominant et plusieurs épisodes bronchitiques eurent lieu. Le traitement était symptomatique et des émissions sanguines étaient fréquemment pratiquées.

En juillet 1925, est apparu pour la première fois de l'œdème malléolaire. Depuis novembre 1926, le sujet a commencé à souffrir d'attaques de gouttes. L'articulation métatarso-phalangienne droite était le plus souvent touchée. Colchique et Atophan (4 grammes) qui ont été prescrits alternativement chaque jour, lui ont provoqué une grande amélioration.

En juin 1927, présente de l'herpès de la partie supérieure de l'oreille droite.

En avril 1926, le tableau clinique a complètement changé. A la place de la coloration pourpre de l'érythémie, apparaît la teinte jaune citron de l'anémie. Le malade se plaint de se sentir très mal : de l'essoufflement très marqué, d'amaigrissement et d'œdèmes des membres inférieurs. La langue était vernissée, ulcérée et fendillée. La rate augmentée de volume dépassait de 1 cm. $1/2$ l'ombilic. Le bord inférieur du foie dépassait de deux travers de doigt le rebord costal. Le cœur n'était pas augmenté de volume. Tension artérielle 14/11. Une numération montrait : G. R. 2, 1 millions — Hgb. 44 pour 100 — V. G. 1,04 (Voir tableau).

Peu après son entrée à l'hôpital, est apparu un point de côté à la base du thorax droit. Un épanchement pleural s'est rapidement développé, que j'ai remplacé par de l'air. Mais, il se reproduisit rapidement. Le liquide contenait 99-67 pour 100 lymphocytes, pas de BK visible, les cultures ont été stériles.

La réaction de Van dem Begh a donné une légère réaction positive. L'urobiline des selles était augmentée et la cholestérinémie était diminuée de 0,07 pour 100. Le traitement par le foie était mis sur pied. Une demi-livre était donnée journellement : dans la soupe, grillé, rôti ou en sandwich de foie cru. L'état général s'améliora considérablement ; les globules rouges ont augmenté ainsi que le montre que le tableau.

Le malade est sorti sur sa demande le 12 juillet pour arranger certaines affaires de famille.

Le 24 août 1926, il est revenu avec un abdomen très augmenté de volume qui lui faisait très mal. L'hydropneumothorax était toujours présent. Le cœur était déplacé d'un

demi-centimètre vers la gauche. Le foie, la rate : sans changement, avec ascite libre. Les œdèmes ne furent pas modifiés par les lavements. Ils ont été réduits temporairement par des injections d'hypophyse et d'ésérine. Ponction de la plèvre et de l'abdomen. Le liquide et la matité se reproduisent bientôt. Un frottement péricardique apparaît le 20 septembre. Une semaine plus tard sont notés les signes d'un épanchement péricardique. L'exitus eut lieu le 30 octobre 1928.

COMPTE RENDU DE L'AUTOPSIE.

L'autopsie a lieu trois heures après la mort. Le corps était dégradé.

LE SAC PLEURAL droit contenait une grande quantité de liquide. La plèvre était épaissie et le poumon collapsé (Poids 650 grammes).

LE SAC PLEURAL gauche était recouvert d'un exsudat fibrineux, comme du beurre, avec plusieurs adhérences.

LE POUMON DROIT était œdémateux et contenait un tubercule tuberculeux cicatrisé du sommet.

LES VAISSEAUX PULMONAIRES étaient normaux. Le péricarde était épaissi et contenait de l'épanchement.

LE CŒUR (poids 200 grammes) était petit et atrophié. Le muscle était flasque. La valvule mitrale présentait un commencement précoce d'athérome. Aorte lisse avec petites plaques athéromateuses. Les coronaires sinueuses sans lésions apparentes.

LA CAVITÉ PÉRITONÉALE était remplie de beaucoup de liquide séreux et les anses intestinales étaient agglutinées par un exsudat fibrineux.

La rate (poids 1450 grammes) était très grosse et sa capsule considérablement épaissie de la grosseur d'un pouce au

niveau du pôle inférieur. Les corpuscules de Malpighi visibles étaient très élargis.

LE FOIE était gros (poids 1700 grammes). Sa capsule était épaisse. A la coupe, la marque de la section était très visible. L'épreuve du ferrocyanure était indéterminée.

LES REINS paraissent normaux. Ils se décortiquent facilement et laissent apparaître une surface lisse.

LE DROIT contenait un infarctus blanc. Le gauche, on trouve dans un de ses calices une grande quantité de calculs.

L'ESTOMAC était petit, atrophié et engainé dans la capsule de la rate par des adhérences.

LE FÉMUR GAUCHE était complètement rempli de moelle rouge, à l'exception de deux petites surfaces au niveau des condyles où persistait de la moelle jaune. La même activité intense médullaire était visible au niveau des côtes, du sternum et des vertèbres. Les coupes ont montré une hémopoïèse intense de la moelle et quelques foyers hémopoïétiques dans la rate. Le tissu pulmonaire, excepté la congestion, était normal.

Dans le foie il y avait de légers, mais indiscutables dépôts d'hémossydérines.

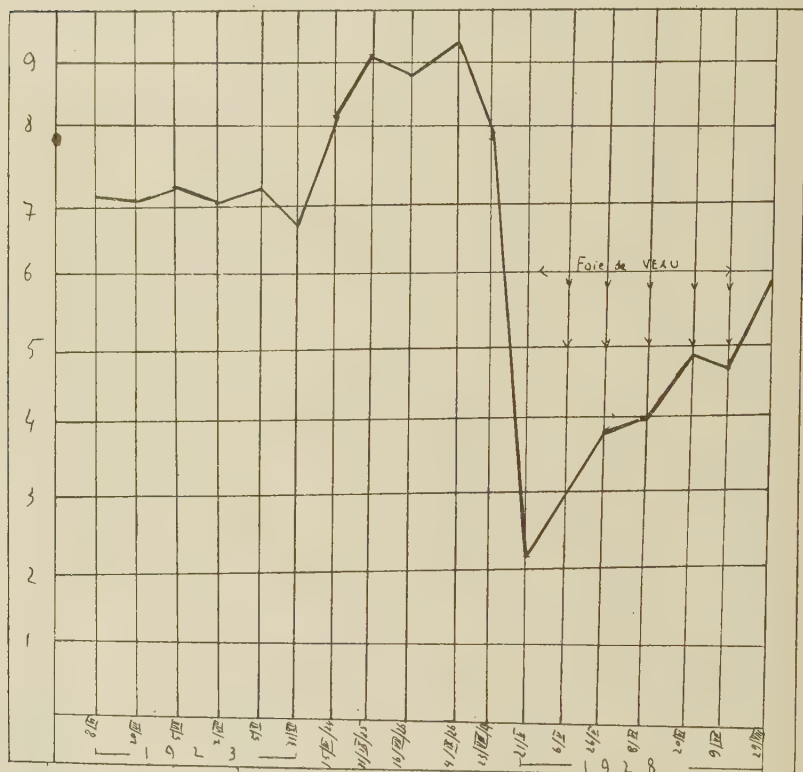
Avery conclut à :

Un cas d'érythrémie depuis plusieurs années se termine par une anémie pernicieuse. Le traitement hépatique produit une amélioration de l'image sanguine, mais le sujet succombe à une anasarque. L'association de la goutte a été détruite même comme facteur étiologique. La destruction sanguine est démontrée par la présence de pigments biliaires, urobilinurie et dépôt d'hémossydérines. Il a été démontré que le sérum des érythrémiés a un pouvoir hémolytique. L'ané-

DATE	G. R. en millions	Hg. B. %	V. G.	LEUCO	POLY NEUTRO pour 100	P. EOSINO pour 100	P. BASO
8 juin 1923.	7 190	82	0,57	18 000	81,0	4,34	2
20 juin 1923.	7 100	84	0,6	17 200	85,5	2,5	
5 juillet 1923.	7 300	82	0,56	15 100	81,0	4,0	
7 août 1923.	7 100	78	0,56	12 100	83,0	4,5	1
5 novembre 1923.	7 312	82	0,56	16 100	87,0	4,0	0
3 décembre 1923.	6 860	80	0,58	16 300	88,8	3,4	1
15 avril 1924.	8 380	84	0,5	19 700	88,2	4,4	1
31 octobre 1925.	9 250	80	0,43	17 400	83,34	4,0	0
16 juillet 1926.	8 900	76	0,4	15 200	82,67	2,34	1
4 novembre 1926.	9 320	82	0,44	15 600	87,5	3,5	0
23 août 1927.	7 860	80	0,51	16 400	85,0	0,34	1
{ 2 mai 1928.	2 100	44	1,04	8 600	82,67	3,34	2
{ 6 mai 1928.	2 300	50	1,08	9 100	84,67	2,67	2
26 mai 1928.	3 890	72	0,9	9 100	87,0	1,34	5
8 juin 1928.	4 060	76	0,9	12 300	85,0	1,0	
20 juin 1928.	4 860	80	0,8	16 500	90,0	»	2
9 juillet 1928.	4 690	80	0,86	12 900	91,5	2,0	2
29 août 1928.	5 900	76	0,6	18 400	90,67	2,67	1

LYMPHO pour 100	MYÉLOCYTES	NORMOBLASTES pour 100	MÉGALOBLASTES pour 100	POIKILOCYTOSE	POLYCHROMO PHILIE	ANISOCYTOSE	TRAITEMENT MALADIES
9,34	»	»	»	+	»	+	
10,5	»	»	»	+	»	+	
12,0	»	»	»	+	»	+	
10,25	»	»	»	+	»	+	
7,0	»	»	»	+	»	+	
6,0	»	»	»	+	»	+	
4,6	»	»	»	+	»	+	
10,5	»	»	»	+	»	+	
11,0	»	»	»	+	»	+	
6,34	»	»	»	+	»	+	
11,5	»	»	»	+	»	+	
6,67	»	»	»	+	»	+	Pleurésie.
4,0	4,34	I	I	+	»	+	Foie de veau.
2,0	3,0	»	»	+	»	+	
7,0	4,5	I	»	+	»	+	
6,0	»	»	»	+	+	+	
2,0	»	»	»	+	»	+	
4,0	»	»	»	+	»	+	Sortie 12 juil. 1928.

mie est probablement le résultat de l'hémolyse excessive, le contre-balancement d'un mécanisme régulateur, quoiqu'il



puisse être dû, aussi à une faible réduction de l'érythro-poïèse, comme il est démontré par l'expérimentation chez l'animal.

Remarquons d'abord :

1° Le sujet, s'il fait une poussée d'anémie pernicieuse, à type plastique du 2 au 26 mai 1928, néanmoins, sous l'influence du traitement hépatique, il remonte cette déglobulation et passe de 2,1 millions le 2 mai 1928 à 4 060 000 le 8 juin 1928. Le 9 juin 1928, 5 jours avant son départ du service, la numération montre 4 690 000 G. R. avec une formule normale. Il ne revient que plus tard le 24 août 1928 avec une anarsaque et à ce moment l'examen du sang décèle (voir tableau 29 août 1928).

2° Rôle de la tuberculose. Les lésions anatomiques sont évidentes mais complètement passées sous silence. Elles méritent d'être discutées.

Anatomiquement, notons des lésions tuberculeuses :

a) de la plèvre droite qui est épaissie,
b) du sommet du poumon droit, lésion qui est cicatrisée,

c) de la plèvre gauche, recouverte d'un exsudat fibrineux comme du beurre ;

d) du péritoine avec les anses intestinales agglutinées par un exsudat fibrineux.

Cliniquement notons la poussée pleurale avec épanchement stérile, mais à formule lymphocytaire.

La latence de la forme péritonéale, masquée par une anasarque terminale. La tuberculose semble indiscutable.

Il reste à préciser la succession des épisodes et leur rôle respectif, ce qui est assez délicat.

En ce qui concerne l'apparition brusque de l'anémie,

on peut se demander s'il n'y a aucun rapport avec la tuberculose pleurale, dont la symptomatologie clinique précède de peu l'anémie.

La tuberculose péritonéale qui apparaît anatomiquement peut être associée à la poussée pleurale et peut-être n'est-il pas de trop de parler de tuberculose pleuro-péritonéale subaiguë. Celle-ci aurait précédé l'anémie et, pour nous, peut être considérée comme un facteur étiologique important.

En conclusion, notons :

- 1° l'association de l'anémie pernicieuse avec une poussée tuberculeuse pleurale et péritonéale ;
 - 2° l'influence heureuse du traitement par le foie.
-

CHAPITRE III

REVUE D'ENSEMBLE

Après avoir exposé les observations originales suivies de leur interprétation, nous ferons une synthèse, sans entrer dans le détail des faits, pour lesquels nous renvoyons à la fin de chaque observation.

A. — ÉTIOLOGIE

1° AGE ET SEXE : L'anémie est deux fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (2 femmes pour 4 hommes). Elle est plus fréquente chez les adultes dans la seconde moitié de leur existence : 2 après la quarantaine (obs. 2 et 3) ; 3 entre 60 et 70 ans (obs. 5 et 6) et 1 avant les 40 ans (obs. 2).

2° CAUSE INSUFFISANTE A EXPLIQUER L'ANÉMIE :

Ne peuvent être retenus comme facteurs étiologiques

déclenchants : la phénylhydrazine (obs. n° 1) ; la syphilis (obs. 2 et 3) ; les arsenicaux et l'iode (obs. 2 et 3) ; les rayons X (obs. 4 et 6).

3° RÔLE DES INFECTIONS :

Les infections, par contre, semblent jouer un rôle de premier plan. Nous les trouvons dans toutes les observations :

obs. n° 1, lésions tuberculeuses de la rate et du foie,
obs. n° 2, pneumonie,
obs. n° 3, pneumonie et pleurésie,
obs. n° 4, abcès lymphangitique,
obs. n° 6, pleurésie à lymphocytes associée à une lésion péritonéale bacillaire vraisemblable.

Seule, dans l'observation n° 5, nous ne trouvons aucun facteur infectieux, mais celle-ci n'est qu'un résumé.

B. — SYMPTOMES, ÉVOLUTION, DURÉE, PRONOSTIC, DIAGNOSTIC

Les signes cliniques peuvent être scindés en trois périodes :

Une première période longue, de plusieurs années qui varie entre 5 ans (obs. 6) et 15 ans (obs. 4).

A ce moment, nous assistons à l'évolution par poussées de l'érythémie.

L'asthénie, la fatigue, les troubles de la mémoire (obs.

2 et 3), les crises douloureuses (obs. 6 et 1) constituent avec l'érythrose du visage et des muqueuses les signes qui font consulter le malade.

L'examen décèle la splénomégalie associée parfois à une légère hépatomégalie. L'examen des autres organes : poumons, cœur, ganglions, système nerveux est négatif, à l'exception des observations 2 et 3 où une spécificité atteint le système nerveux et l'aorte.

La numération globulaire permet d'affirmer et de suivre l'hyperglobulie dont le chiffre varie entre 7 et 9 millions, et parfois atteint 13 millions au moment des poussées (obs. n° 5). Ces poussées s'accompagnent d'une exacerbation de tous les signes physiques et fonctionnels de l'érythrémie.

— La deuxième période intermédiaire s'échelonne entre six mois (obs. n° 4) et deux ans (obs. n° 1). Elle est caractérisée par la disparition plus ou moins nette des signes de l'érythrémie. Elle est dépitée :

soit par l'examen régulier du sang (obs. n° 1) ;

soit par les malades eux-mêmes qui ont remarqué la disparition de l'érythrose qui est remplacée par une pâleur inaccoutumée (obs. 2, 3, 4).

On peut retrouver le facteur infectieux (obs. 2, 3 et 4) qui parfois n'est découvert qu'à la période suivante, d'anémie confirmée (obs. n° 6), ou à l'autopsie, (obs. 1).

— La troisième période terminale est généralement très brève, de 19 jours (obs. n° 1) à deux mois (obs. 4).

Cette période est caractérisée par un tableau d'anémie grave. Le tableau clinique est complet : la pâleur, les œdèmes, les hémorragies, les troubles psychiques et

digestifs, le souffle cardio-vasculaire sont réunis à l'examen sanguin. Celui-ci montre des globules rouges dont le taux varie entre 1 et 2 millions. La valeur globulaire est augmentée (1,69 — obs. n° 1). On trouve des réactions d'activité médullaire avec anisocytose, poikilocytose, normoblaste, hématies nucléées et mégalo blastes. Ce syndrome hématologique, excepté le taux des globules rouges au-dessous de 2 millions, n'est pas toujours retrouvé d'une façon complète sur chaque lame sanguine.

La mort termine la déglobulisation marquée.

Nos six observations peuvent être divisées du point de vue symptomatique en trois groupes :

a) les OBSERVATIONS PURES, c'est-à-dire où l'anémie pernicieuse est seule en scène (obs. 1, 2 et 3);

b) le GROUPE DES OBSERVATIONS IMPURES, c'est-à-dire celles où nous trouvons l'association d'autres processus hématologiques (érythroleucémie — obs. 4 et 5) ;

c) le GROUPE DES FORMES FRUSTES, où l'épisode anémique, malgré sa gravité, n'est qu'un moment de l'affection initiale, les globules rouges remontant à leur taux initial (de 2,1 millions à 5,9 millions) — obs. n° 6 — et le patient succombant non à une anémie pernicieuse, mais à l'érythrémie.

Le diagnostic se fera sur l'ensemble symptomatologique mais seul l'examen hématologique complet avec, au premier chef, la numération globulaire, garde une

valeur pathognomonique dans l'affirmation du syndrome anémique.

Un diagnostic différentiel est difficile, c'est l'érythroleucémie et nous avons vu la difficulté dans les obs. 4 et 5.

La surveillance étroite chez un érythrémiq.ue de son image sanguine permet avec l'observation clinique de suivre et de formuler un pronostic.

Les infections surajoutées doivent toujours faire réserver le pronostic et commandent une numération globulaire.

Le pronostic le plus réservé doit être porté en présence d'une déglobulisation au-dessous de 2 millions de globules rouges avec augmentation de la valeur globulaire (obs. 1 et 6).

C. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET ESSAI PATHOGÉNIQUE

On peut très bien concevoir que la surcharge de la circulation par les globules rouges produits par une moelle hyperplastique puisse déterminer une augmentation du mécanisme hémolytique (Avery).

En faveur du rôle hémolytique, joué par cette dernière dans l'équilibre érythropoïèse-hémolyse, est l'augmen-

tation du taux des globules rouges (à 13 millions dans l'obs. n° 5) par irradiations prolongées de cet organe, qui favorisent ainsi la polyglobulie par arrêt de la fonction lytique de la rate.

La preuve de l'augmentation de l'hémolyse est donnée par le teint subictérique, la présence de l'urobiline, de l'hémosidérose viscérale (obs. 6 et 4) et de macrophages de la rate décelés dans l'observation n° 1.

Minot G.-R. et Buckman T.-E. (7) ont montré une augmentation de la fragilité globulaire et la présence d'hémolysines dans le sang. Elle est démontrée par l'accélération de l'hémolyse des globules rouges normaux mis dans des dilutions de sang érythrémié.

Il semble qu'il y ait une équilibre entre l'hémosidérose et la congestion des viscères, qui sont en rapport inverse proportionnel :

grosse pléthore (dans l'observation n° 6) = légère hémosidérose du foie ;

absence complète de congestion (observation n° 4) = hémosidérose très importante de ces deux organes.

Dans les deux cas, la fonction érythropoïétique de la moelle osseuse est en suractivité.

Expérimentalement, un état ressemblant à l'anémie consécutive à une érythémie a été produit par des transfusions chez des animaux (Hes R. (4) et Itami (5)). Malgré les transfusions répétées et l'absence d'isoly-sines, les lapins évoluaient vers une anémie grave avec aplasie de la moelle osseuse.

La conception purement mécanique de l'hémolyse ne nous paraît pas suffisante à elle seule. Il est possible,

sans invraisemblance, de faire intervenir le rôle hémolytique de l'infection comme facteur déclenchant.

Elle jouerait en inversant le système équilibré :

— érythropoïèse-hémolyse avec hyper-activité érythropoïétique en

— hémolyse-érythropoïèse avec hyper-activité hémolytique.

D. — TRAITEMENT.

L'hépatothérapie a été mise en œuvre dans les observations n^{os} 1 et 6 et la transfusion sanguine dans l'observation n^o 4. Cette dernière ne saurait agir qu'à des doses au-dessus de 100 centimètres cubes, suivant les besoins, et on ne peut parler de transfusion avec des doses de 20 centimètres cubes (observation n^o 4).

Quant à l'hépatothérapie, ses résultats semblent opposés. Le foie de veau (observation n^o 4), débité sous différentes formes culinaires, a donné d'excellents résultats. Par contre, l'hépatrol associé au fer (observation n^o 1) n'a pas réalisé l'espoir attendu.

Néanmoins, on ne peut tirer une conclusion thérapeutique de ces cas peu nombreux.

Il est logique cependant de mettre en œuvre au cas d'une poussée de déglobulisation, qui surviendrait au cours de l'érythrémie, tous les moyens thérapeutiques

connus au premier rang desquels se placent le foie de veau, les extraits hépatiques, le fer et au besoin la transfusion sanguine.

La splénectomie pourrait être essayée et devrait donner de bons résultats dans les érythrémiés évoluant vers l'anémie.

CHAPITRE IV

CONCLUSION

L'évolution de l'érythrémie vers une anémie est inconnue dans les traités classiques.

Nous avons rapporté six observations qu'on peut diviser en trois groupes :

a) les observations pures, c'est-à-dire où l'anémie pernicieuse est seule en scène ;

b) le groupe des observations impures, c'est-à-dire celles où nous trouvons l'association d'autres processus hématologiques ;

c) le groupe des formes frustes, où l'épisode anémique, malgré sa gravité, n'est qu'un moment de l'affection initiale, les globules rouges remontant à leur taux initial et le patient succombant non à une anémie pernicieuse, mais à l'érythrémie.

L'affection réalise dans son cycle évolutif trois périodes : une première qui est caractérisée par le tableau typique de l'érythrémie. Cette période est longue, de plusieurs années, entre 5 ans et 15 ans.

Une deuxième période intermédiaire, qui est caractérisée par la disparition plus ou moins progressive des

signes d'érythrémie. Ceux-ci sont remplacés par un début de déglobulisation progressive. Cette période est relativement courte : de six mois à deux ans.

Une troisième période, terminale ou pré-terminale, qui est caractérisée par l'apparition d'une anémie pernicieuse plastique (valeur globulaire élevée, chiffre globulaire au-dessous de 2 millions ; réaction myéloïde rouge et blanche).

Cette période est courte ; de dix-neuf jours à deux mois.

Le pronostic doit toujours être très réservé en présence d'une déglobulisation au-dessous de 2 000 000 avec augmentation de la valeur globulaire.

Le diagnostic est aisé cliniquement. Si la clinique permet de le soupçonner, on ne saurait être affirmatif sans le secours d'un examen sanguin. Néanmoins, il est très difficile avec l'érythro-leucémie, en faveur de laquelle plaide l'hyper-leucocytose.

L'étiologie, encore problématique quant à la cause, semble devoir attirer l'attention particulièrement sur la fréquence des épisodes infectieux (tuberculose, pneumonie, pleurésie, abcès lymphangitique) comme facteurs déclenchants.

Ils joueraient en inversant le système équilibré :

érythropoïèse-hémolyse avec hyper-activité érythropoïétique en

hémolyse-érythropoïèse avec hyper-activité hémolytique, ainsi que s'efforce de le mettre en relief notre essai pathogénique.

Le traitement sera avant tout symptomatique, en lut-

tant contre l'anémie par toutes les thérapeutiques usuelles, au premier rang desquelles se place l'hépatothérapie qui dans un cas a fait remonter le chiffre globulaire au taux antérieur.

Vu :
Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu :
Le Président de Thèse,
CLERC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

CHAPITRE V

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'indiquons ici que les travaux et les observations importantes mentionnées dans cet ouvrage. Pour les travaux concernant l'érythrémie, nous renvoyons à l'article de M. AUBERTIN Ch. et M. MOUQUIN dans le « Nouveau Traité de Médecine », fascicule 9, p. 184.

AUBERTIN Ch. — « Nouveau Traité de Médecine », fasc. IX, Anémie pernicieuse, p. 46. Anémie grave symptomatique, p. 120. Traitement des anémies graves, p. 167.

AVERY H. (*1). — « Une anémie pernicieuse qui suit l'érythrémie ». (The Lancet, 1930, t. I, p. 342).

CLERC A. — « Nouveau Traité de Médecine », fasc. IX, Leucémie aiguë, p. 327.

DELHOUGNE F. (*2). — Dr Emil Gotschlich et Dr Froehse. « Sur l'érythrémie évoluant de l'anémie ».
a) Deutsches Archiv für Klinische Medizin 1928/160,

p. 257, *b*) et Deutsches Archiv für Klinische
Medicin, 1928/160, p. 264.

FREUND H. (*3). — Erythrémie qui évolue vers l'anémie.
Med. Wochenschrift, 1919, p. 85.

HESS R. (4). — « Deutsches Archiv Klin. Med. », 1909,
XCV, p. 482.

ITAMI S. (5). — « Folia Haematol », 1908, VI, p. 425.

KLUMP T. G.-M. D. et A. F. HERTING M. D.* —
« Erythrémie et leucémie myéloïde »: Am. Journ. of
the Med. Sc., 1932, p. 206, obs. n° 2.

MINOT G. R. and BUCKMAN T. E. (*7). — « Amer.
Jour. Med. Sci. », 1923, XV, p. 469.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	11
ÉVOLUTION DE L'ÉRYTHRÉMIE.	12
OBSERVATIONS.	17
REVUE D'ENSEMBLE.	69
CONCLUSION.	77
BIBLIOGRAPHIE.	81

